

LAITE DE COOPERATION EN MATERIE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 16 mai 2001 (16.05.01)	ETATS-UNIS D'AMERIQUE en sa qualité d'office élu
Demande internationale no PCT/FR00/02540	Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 99040
Date du dépôt international (jour/mois/année) 14 septembre 2000 (14.09.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 17 septembre 1999 (17.09.99)
Déposant	
MOUSSAOUI-MRABET, Saliha etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

27 mars 2001 (27.03.01)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite

a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

<p>Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse</p> <p>no de télécopieur: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p>Maria Kirchner</p> <p>no de téléphone: (41-22) 338.83.38</p>
--	---

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°
PCT/FR 00/02540

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A01K67/027 C07K14/47 A61K49/00 C12N5/10 G01N33/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A01K C07K A61K C12N G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	TALPADE D ET AL: "Profound mitochondrial dysfunction in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein" SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 24, no. 1-2, 1998, pages 729- Abstract Number: 285.7, XP000934076 le document en entier ---	1,7,8
Y	WO 98 17782 A (DUFF KAREN ;HARDY JOHN (US); UNIV SOUTH FLORIDA (US)) 30 avril 1998 (1998-04-30) revendications 1,5 --- -/-	1-8, 10-12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indique)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lonnoy, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern'l	Application No
PCT/FR 00/02540	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BEGLEY J ET AL: "Altered calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in cortical synaptic compartments of presenilin-1 mutant mice" J NEUROCHEM, vol. 72, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 1030-1039, XP000914783 cited in the application figure 4 ----	1-8, 10-12
A	GUO Q ET AL: "Calbindin D28k blocks the proapoptotic actions of mutant presenilin 1: reduced oxidative stress and preserved mitochondrial function" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 6, 17 March 1998 (1998-03-17), pages 3227-3232, XP002144220 cited in the application	
A	SMITH M ET AL: "Amyloid-beta deposition in Alzheimer transgenic mice is associated with oxidative stress" J NEUROCHEM, vol. 70, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 2212-2215, XP000929668 cited in the application	
A	WO 96 34097 A (CEPHALON INC ;SCOTT RICHARD W (US); REAUME ANDREW G (US); TRUSKO S) 31 October 1996 (1996-10-31)	
A	WO 95 26973 A (APPLIED GENETICS INC ;HERRNSTADT CORINNA (US); PARKER WILLIAM DAVI) 12 October 1995 (1995-10-12) examples 15,16	
A	PARADIS E ET AL: "Amyloid beta peptide of Alzheimer's disease downregulates Bcl-2 and upregulates bax expression in human neurons" J NEUROSCI, vol. 16, no. 23, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 7533-7539, XP002144221 ----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter

Application No

PCT/FR 00/02540

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9817782	A 30-04-1998	US	5898094 A	27-04-1999
		AU	719507 B	11-05-2000
		AU	4820297 A	15-05-1998
		EP	0946712 A	06-10-1999
WO 9634097	A 31-10-1996	US	5586226 A	17-12-1996
WO 9526973	A 12-10-1995	US	5565323 A	15-10-1996
		US	5888498 A	30-03-1999
		AU	705230 B	20-05-1999
		AU	2204295 A	23-10-1995
		BR	9507241 A	16-09-1997
		CA	2186636 A	12-10-1995
		CN	1150433 A	21-05-1997
		EP	0751951 A	08-01-1997
		FI	963884 A	26-11-1996
		JP	9511398 T	18-11-1997
		NO	964073 A	29-11-1996
		NZ	283660 A	28-07-1998
		US	6146831 A	14-11-2000
		US	5760205 A	02-06-1998
		US	5840493 A	24-11-1998
		US	6027883 A	22-02-2000
		US	5976798 A	02-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Deme. internationale No
PCT/FR 00/02540

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 9817782	A	30-04-1998	US	5898094 A	27-04-1999
			AU	719507 B	11-05-2000
			AU	4820297 A	15-05-1998
			EP	0946712 A	06-10-1999
WO 9634097	A	31-10-1996	US	5586226 A	17-12-1996
WO 9526973	A	12-10-1995	US	5565323 A	15-10-1996
			US	5888498 A	30-03-1999
			AU	705230 B	20-05-1999
			AU	2204295 A	23-10-1995
			BR	9507241 A	16-09-1997
			CA	2186636 A	12-10-1995
			CN	1150433 A	21-05-1997
			EP	0751951 A	08-01-1997
			FI	963884 A	26-11-1996
			JP	9511398 T	18-11-1997
			NO	964073 A	29-11-1996
			NZ	283660 A	28-07-1998
			US	6146831 A	14-11-2000
			US	5760205 A	02-06-1998
			US	5840493 A	24-11-1998
			US	6027883 A	22-02-2000
			US	5976798 A	02-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande	Internationale No
PCT/FR 00/02540	

C/(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BEGLEY J ET AL: "Altered calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in cortical synaptic compartments of presenilin-1 mutant mice" J NEUROCHEM, vol. 72, no. 3, mars 1999 (1999-03), pages 1030-1039, XP000914783 cité dans la demande figure 4	1-8, 10-12
A	GUO Q ET AL: "Calbindin D28k blocks the proapoptotic actions of mutant presenilin 1: reduced oxidative stress and preserved mitochondrial function" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 6, 17 mars 1998 (1998-03-17), pages 3227-3232, XP002144220 cité dans la demande	
A	SMITH M ET AL: "Amyloid-beta deposition in Alzheimer transgenic mice is associated with oxidative stress" J NEUROCHEM, vol. 70, no. 5, mai 1998 (1998-05), pages 2212-2215, XP000929668 cité dans la demande	
A	WO 96 34097 A (CEPHALON INC ; SCOTT RICHARD W (US); REAUME ANDREW G (US); TRUSKO S) 31 octobre 1996 (1996-10-31)	
A	WO 95 26973 A (APPLIED GENETICS INC ; HERRNSTADT CORINNA (US); PARKER WILLIAM DAVI) 12 octobre 1995 (1995-10-12) exemples 15,16	
A	PARADIS E ET AL: "Amyloid beta peptide of Alzheimer's disease downregulates Bcl-2 and upregulates bax expression in human neurons" J NEUROSCI, vol. 16, no. 23, 1 décembre 1996 (1996-12-01), pages 7533-7539, XP002144221	

PCT**RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 99040	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR00/02540	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 14/09/2000	Date de priorité (<i>jour/mois/année</i>) 17/09/1999

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
A01K67/027

Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport
II <input type="checkbox"/> Priorité
III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
IV <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités
VII <input checked="" type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale
VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 27/03/2001	Date d'achèvement du présent rapport 05.12.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Rojo Romeo, E N° de téléphone +49 89 2399 7321



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02540

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-46 version initiale

Revendications, N°:

1-12 version initiale

Dessins, feuilles:

1/27-27/27 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
 - la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
 - la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire international a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

- #### 4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02540

- de la description, pages : _____
- des revendications, n°s : _____
- des dessins, feuilles : _____
5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a
- limité les revendications.
- payé des taxes additionnelles.
- payé des taxes additionnelles sous réserve.
- ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.
2. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :
voir feuille séparée
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- toutes les parties de la demande.
- les parties relatives aux revendications n°s .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02540

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 10, 12 Non : Revendications 1-9, 11
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-12
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-12 Non : Revendications

**2. Citations et explications
*voir feuille séparée***

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

Concernant le point I**Base de ce rapport**

Le Demandeur n'ayant pas fourni de réponse à l'Opinion Préliminaire, le présent REPI se base donc sur la dite Opinion.

Concernant le point IV**Absence d'unité de l'invention**

L'attention du demandeur est attiré sur le fait que les souris transgéniques exprimant un mutant de APP et un mutant de PS-1 étaient déjà connues à la date de dépôt de la présente demande. Une objection pour manque d'unité d'invention pourra être soulevée en phase régionale, chaque combinaison revendiquée étant susceptible de faire l'objet d'une invention ou un groupe d'inventions indépendantes.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: TALPADE D ET AL: 'Profound mitochondrial dysfunction in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein' SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 24, no. 1-2, 1998, pages 729- Abstract Number: 285.7, XP000934076
- D2: WO 98 17782 A (DUFF KAREN ;HARDY JOHN (US); UNIV SOUTH FLORIDA (US)) 30 avril 1998 (1998-04-30)
- D3: BEGLEY J ET AL: 'Altered calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in cortical synaptic compartments of presenilin-1 mutant mice' J NEUROCHEM, vol. 72, no. 3, mars 1999 (1999-03), pages 1030-1039, XP000914783 cité dans la demande
- D4: GUO Q ET AL: 'Calbindin D28k blocks the proapoptotic actions of mutant presenilin 1: reduced oxidative stress and preserved mitochondrial function' PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 6, 17 mars 1998 (1998-03-17), pages 3227-3232, XP002144220 cité dans la demande

Nouveauté (Art. 33(2) PCT)

D1 divulgue des souris transgéniques exprimant le mutant V717F du précurseur de la protéine beta-amyloïde. Ces souris développent des plaques amyloïdes en fonction de

l'âge. De plus, les auteurs détectent un dysfonctionnement mitochondrial (e.g. réduction du contenu en ND1 et en COIV) montrant que la sur expression de l'APP mutante et la formation de plaque amyloïde sont associées à la réduction du contenu en composants de la chaîne respiratoire.

D1 divulgue donc des animaux transgéniques ayant les caractéristiques revendiquées dans les revendications 1, 7 et 8. Ces revendications ne sont donc pas nouvelles vis-à-vis du document D1.

D2 décrit des méthodes de génération d'animaux transgéniques porteurs d'un mutant de la présénilin et d'une protéine précurseur d'amyloïde. Selon la revendication 5, le mutant de la présénilin est le mutant M146L; celui de l'APP étant APP695 contenant une mutation K670N, M671L (mutation Swedish; voir tableau à la page 6 de la présente demande). Ces mutants présentent les signes pathologiques de la maladie d'Alzheimer.

L'attention du demandeur est attiré sur le fait que les caractéristiques techniques des souris publiées dans D2 étant les mêmes que celles revendiquées, il est légitime de penser que les effets sur les protéines mitochondrielles sont les mêmes que celles décrites dans la présente demande, et ce de manière intrinsèque. La présente demande ne ferait que de caractériser plus en détail ce système déjà existant.

D2 détruit donc la nouveauté des revendications 2, 3, 4, 5, 6, 9 et 11.

S'il s'avérait que le demandeur argumentait que les souris de D2 n'ont pas les mêmes effets techniques que celles de la présente demande, les caractéristiques techniques de ces souris étant les mêmes dans les deux cas, la présente demande ferait l'objet d'une objection par manque de support et pour divulgation incomplète de l'invention (Art. 5 et 6 PCT).

En résumé, les revendications 1-9 et 11 ne sont pas nouvelles et donc n'ont pas d'activité inventive.

Pour information, D3 décrit des souris transgéniques exprimant un mutant de PS-1 (M146L). Les synaptosomes de ces souris montrent un dysfonctionnement mitochondrial en présence d'amyloïde beta ou de NP-3. Cette observation est corroborée par le document D4 (mutations L286V et M146V de PS-1).

Activité inventive (Art. 33(3) PCT)

L'utilisation de souris transgéniques pour la mise en évidence de composés destinés au traitement des maladies pour lesquelles ces souris en sont le modèle est trivial pour l'homme de métier. Ainsi, les revendications 10 et 12 ne montrent pas d'activité inventive.

Concernant le point VII

Irrégularités dans la demande internationale

La figure 3 semble manquer des informations décrites dans la demande.

Le mot "selon" manque à la revendication 6.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference ST 99040	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02540	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 September 2000 (14.09.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 17 September 1999 (17.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01K 67/027		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 March 2001 (27.03.01)	Date of completion of this report 05 December 2001 (05.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02540

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-46, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____.

 the claims, Nos. 1-12, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. _____, filed with the letter of _____,

Nos. _____, filed with the letter of _____.

 the drawings, sheets/fig 1/27 - 27/27, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02540

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

See Annexes

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02540**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

Because the applicant has not provided a response to the preliminary opinion, the present IPER is based on said opinion.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02540**Supplemental Box**
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

The applicant's attention is drawn to the fact that the transgenic mice expressing an APP mutant and a PS-1 mutant were already known on the filing date of the present application. An objection owing to lack of unity of invention may be raised in the regional phase since each combination claimed is capable of constituting an invention or a group of independent inventions.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02540

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	10, 12	YES
	Claims	1-9, 11	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: TALPADE D ET AL: 'Profound mitochondrial dysfunction in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein' SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 24, no. 1-2, 1998, pages 729- Abstract Number: 285.7, XP000934076
- D2: WO 98 17782 A (DUFF KAREN; HARDY JOHN (US); UNIV SOUTH FLORIDA (US)) 30 April 1998 (1998-04-30)
- D3: BEGLEY J ET AL: 'Altered calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in cortical synaptic compartments of presenilin-1 mutant mice' J NEUROCHEM, vol. 72, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 1030-1039, XP000914783 cited in the application
- D4: GUO Q ET AL: 'Calbindin D28k blocks the proapoptic actions of mutant presenilin 1: reduced oxidative stress and preserved mitochondrial function' PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 6, 17 March 1998 (1998-03-17), pages 3227-3232, XP002144220 cited in the application

Novelty (PCT Article 33(2))

D1 discloses transgenic mice expressing the V717F mutant

of the beta-amyloid protein precursor. These mice develop age-dependent amyloid plaques. In addition, the authors detect a mitochondrial dysfunction (e.g. reduction in ND1 and COIV content) showing that the overexpression of the mutant APP and the formation of amyloid plaque are associated with the reduction of the respiratory chain component content.

D1 therefore discloses transgenic animals having the features claimed in Claims 1, 7 and 8. Said claims are not therefore novel over document D1.

D2 describes methods for generating transgenic animals carrying a mutant presenilin and an amyloid precursor protein. According to Claim 5, the mutant presenilin is the M146L mutant; the APP mutant is APP695, containing a mutation K670N, M671L (Swedish mutation; see table on page 6 of the present application). Said mutants show pathological signs of Alzheimer's disease.

The applicant's attention is drawn to the fact that since the technical features of the mice published in D2 are the same as those claimed, it is legitimate to suppose that the effects on the mitochondrial proteins are intrinsically the same as those described in the present application. The present application only describes this system, which already exists, in more detail.

D2 therefore deprives Claims 2, 3, 4, 5, 6, 9 and 11 of novelty.

If the applicant were to be arguing that the mice of D2 do not have the same technical effects as those of the present application, the technical features of said mice being the same in the two cases, the present application would be subject to an objection owing to lack of support

as well as incomplete disclosure of the invention (PCT Articles 5 and 6).

To summarize, Claims 1-9 and 11 are not novel and do not therefore involve an inventive step.

It is noted that D3 describes transgenic mice expressing a PS-1 mutant (M146L). The synaptosomes of said mice show a mitochondrial dysfunction in the presence of beta amyloid or NP-3. This observation is supported by document D4 (mutations L286V and M146V of PS-1)

Inventive step (PCT Article 33(3))

The use of transgenic mice for demonstrating compounds intended for the treatment of diseases for which said mice are the model is commonplace for a person skilled in the art. Thus, Claims 10 and 12 do not demonstrate an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02540

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Figure 3 appears to lack information described in the application.

The expression "according to" is missing from Claim 6.